

# GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

WEBER-QUITZAU, Martin  
Uexküll & Stolberg  
Beselerstr. 4  
22607 Hamburg  
ALLEMAGNE

**UEXKÜLL & STOLBERG**

05. April 2005

T:

**PCT**

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

gesenddatum

Tag/Monat/Jahr

04.04.2005

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

P62096

**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14762

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)

19.12.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

20.12.2002

Anmelder

ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT GREIFSWALD et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

## 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Rauf, A

Tel. +49 89 2399-7548



Zu Punkt V

1. Die vorliegende Anmeldung gibt auf Seite 1 der Beschreibung an, dass sie eine mutierte Nukleinsäuresequenz, kodierend für eine Variante des humanen YY1, betrifft. Bei der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Variante des YY1 handelt es sich allerdings um eine Variante des YY1 aus der Ratte (SEQ-ID 3 und 4). Für den humanen YY1 wird weder eine Variante gezeigt noch beansprucht.
2. Anspruch 11 bezieht sich auf ein Verfahren zur Bestimmung der Neigung an Typ-1-Diabetes zu erkranken auf Grundlage von Mutationen des humanen YY1 (SEQ-ID 6). Allerdings ist aus der Beschreibung nicht ersichtlich, welche Mutationen von YY1 für besagte Neigung verantwortlich sind, es wird nur festgestellt, dass Sequenzvarianten von YY1 erwartet werden (siehe Seite 30 3. Abschnitt). Zudem geht aus der Beschreibung hervor, dass das Expressionsprofil eines Typ-1-Diabetikers individuell ist (siehe Seite 30 4. Abschnitt - Seite 31 1. Abschnitt). Aufgrund dieser Informationen wäre der Fachmann nicht in der Lage besagtes Verfahren durchzuführen, da er nicht wüsste auf welche Mutationen er sich beziehen müsste, um eindeutige Aussagen über eine Neigung an Typ-1-Diabetes zu erkranken treffen zu können (Artikel 5 PCT).
3. Anspruch 20 bezieht sich auf ein transgenes Tier das DNA enthält die für ein Protein mit der SEQ-ID 2 kodiert. Aufgrund der momentan vorliegenden Daten in der Beschreibung geht nicht hervor, in wieweit sich ein solches Tier von der bekannten BB/OK-Ratte, die diese Sequenz natürlicherweise beinhaltet, unterscheidet. Für den Fall, dass das beanspruchte transgene Tier die gleiche DNA aufweisen würde wie die BB/OK-Ratte, d.h. das z.B. keinerlei Vektor-DNA zusätzlich im transgenen Tier vorhanden wäre um so eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Tieren zu ermöglichen, würde das transgene Tier nicht als neu angesehen werden (Artikel 33(2) PCT).
5. Es bleibt festzustellen, dass, in Bezug auf den bekannt gewordenen Stand der Technik und unter Berücksichtigung der obigen Anmerkungen, die vorliegende Erfindung die Erfordernisse des PCT bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit erfüllt (Artikel 33(1)-(3) PCT).

Patentansprüche:

1. Protein, dadurch gekennzeichnet, daß es die in SEQ ID NO:4 dargestellte Aminosäuresequenz aufweist.
2. Protein, das ein Homologes des Proteins nach Anspruch 1 ist und eine zu der in SEQ ID NO:4 dargestellten Sequenz homologe Aminosäuresequenz aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Protein an Position 303 Arginin und an Position 311 Lysin aufweist.
3. Protein nach Anspruch 2, das einen Homologiegrad von mindestens 95% aufweist.
4. Protein nach Anspruch 3, das einen Homologiegrad von mindestens 97% aufweist.
5. Protein nach Anspruch 3 oder 4, das einen Homologiegrad von mindestens 99% aufweist.
6. Peptid, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Fragment des Proteins nach den Ansprüchen 1 bis 5 ist und eine Aminosäuresequenz aufweist, die den die Aminosäurepositionen 303 und 311 in SEQ ID NO:4 umfassenden Sequenzbereich enthält.
7. Peptid nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Länge von 53 bis 315 Aminosäuren aufweist.
8. Nukleinsäure, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein für ein Protein oder ein Peptid nach den Ansprüchen 1 bis 7 kodiert.

AMENDED SHEET

9. Nukleinsäure nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie die in SEQ ID NO:3 dargestellte Nukleinsäuresequenz aufweist.
10. Nukleinsäure nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Nukleinsäuresequenz aufweist, die den die Nukleinsäurepositionen 979-981 und 1003-1005 in SEQ ID NO:3 umfassenden Sequenzbereich enthält.
11. Verfahren zur Bestimmung der Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, dadurch gekennzeichnet, dass man genomische DNA aus isolierten mononukleäre Blutzellen amplifiziert, sequenziert und man Änderungen oder Abweichungen der Nukleinsäuresequenz, die für ein Protein mit der in SEQ ID NO:6 dargestellten Aminosäuresequenz kodiert, bestimmt, wobei Abweichungen von Codons (nicht-stille Mutationen) eine erhöhte Neigung anzeigen, an Typ-1-Diabetes zu erkranken.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass, man zur Amplifikation die Primer K815-F/K817-R; K815-F/K875; K821-F/K817-R; K821-F/K870-R; K874-F/K870-R; K823-F/K825-R; K884-F/K806-R; K801-F/K804-R; K814-F/K832-R; K828-F/K833-R; K831-F/K817-R; K815-F/K870-R; K815-F/K818-R; K816-F/K819-R; K834-F/K836-R, F15/R12; F15/R14; F15/R13; F57/R16; F57/R20; F57/R21; F59/RR25; F9/RR30; F59/R33; F95/RR34; F96/R39; F95/R48; F95/R50; F60/R7; F60/R8; F60/R66; F60/R67; F96/R76; F96/R77; F96/R81; F96/R83; F33/R1; F33/R4; F33/R15; F39/R28; F40/R3; oder F41/R5 verwendet.
13. Verfahren zur Bestimmung der Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, dadurch gekennzeichnet, dass man RNA aus Lan-

AMENDED SHEET

gerhansschen Inseln| oder Pankreas isoliert,| amplifiziert|  
und quantifiziert, wobei eine erhöhte/verminderte Expres-  
sion des Transkriptionsfaktors| Yin-Yang-1| eine erhöh-  
te/verminderte Neigung,| an Typ-1-Diabetes| zu erkranken|  
anzeigt

- 14 Verwendung eines Proteins oder Peptids nach den Ansprüchen  
1 bis 7 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammen-  
setzung
- 15 | Verwendung einer Nukleinsäure nach den Ansprüchen 8 bis 10|  
oder eines Antisense-Oligonukleotids zu derselben zur Her-  
stellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.
- 16 Pharmazeutische Zusammensetzung,| die eine| Nukleinsäure|  
nach| den Ansprüchen 8 bis 10| oder ein| Antisense-  
Oligonukleotid zu derselben enthält
- 17 Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Protein und/oder  
ein Peptid nach den Ansprüchen 1 bis 7 enthält
18. Zusammensetzung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekenn-  
zeichnet,| dass| sie ferner pharmazeutisch verträgliche|  
Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält.
19. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 16 bis 18, dadurch ge-  
kennzeichnet,| dass| die| Zusammensetzung| zur| intravenösen  
Applikation formuliert ist|
20. | Transgener nicht-menschlicher Säuger,| dadurch gekennzeich-  
net, daß dessen Keim- und somatische Zellen eine Nuklein-  
säure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der  
für ein Protein mit der in SEQ ID NO:2 gezeigten Aminosäu-|

resequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz mit einem Homologiegrad von mindestens 95%, vorzugsweise mindestens 97% und besonders bevorzugt mindestens 99% kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Methionin und an Position 311 Arginin aufweist

21. Transgener Säuger nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass er das Protein im Pankreas exprimiert.
22. Säuger nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet dass er eine Ratte ist.
23. Verwendung eines transgenen oder kongenen nicht-menschlichen Säugers, dessen Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO:2 gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz mit einem Homologiegrad von mindestens 95%, vorzugsweise mindestens 97% und besonders bevorzugt mindestens 99% kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Methionin und an Position 311 Arginin aufweist, zum Identifizieren Diabetes-protectiver Substanzen.
24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Homologiegrad mindestens 97% beträgt.
25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass der Homologiegrad mindestens 99% beträgt.

on ist abhängig vom Krankheitsbild, den betroffenen Organen und vom Geschlecht.

#### Kongene und transgene Tiere

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurden ferner kongene nicht-menschliche Säuger, vorzugsweise Ratten, erzeugt, die eine für (das mutierte) YY1 gemäß SEQ ID NO:4 kodierende Nukleinsäuresequenz enthalten. Bei dem Säuger handelt es sich vorzugsweise um eine Ratte. Die Säuger sind durch eine erniedrigte Typ-1-Diabetesinzidenz charakterisiert. In gleicher Weise ist es möglich, transgene Säuger, vorzugsweise Ratten, zu erzeugen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie ebenfalls eine für (das mutierte) YY1 kodierende Nukleinsäuresequenz (s.o.) enthalten.

Die Erfindung stellt ferner erstmals ein Verfahren zum Identifizieren diabetesprotektiver Wirkstoffe bereit, bei dem den vorgenannten Säugern potentielle Wirksubstanzen verabreicht werden und man überprüft, in wieweit die Neigung, Typ-1-Diabetes zu entwickeln, reduziert wird. Gegenstand der Erfindung ist somit auch die Verwendung eines transgenen oder kongenen nicht-menschlicher Säugers, dessen Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO:2 (SHR) gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz (s.o.) kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Methionin und an Position 311 Arginin aufweist, zum Identifizieren Diabetes-protektiver Substanzen.

Die Erfindung betrifft ferner transgene nicht-menschliche Säuger, insbesondere Ratten, deren Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO:4 gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz (s.o.) kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Arginin und an Position 311 Lysin aufweist.

#### Weitere Erfindungsgegenstände

Die Erfindung betrifft ferner weitere Gegenstände und Ausführungsformen, die sich für den Fachmann vor dem Hintergrund der vorliegenden Offenbarung mühelos erschließen.

In diesem Zusammenhang sind auch Vorrichtungen (Kits) zur Durchführung eines der vorgenannten (Screening-)Verfahren zu nennen.